

Einfluss antihypertensiver Medikamente auf die Endothelfunktion

Die steigende Prävalenz der arteriellen Hypertonie, sowohl in Industrienationen als auch in Schwellenländern, bewirkt u. a. eine zunehmende Häufigkeit der Atherosklerose und deren Folgeerkrankungen [37] wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Hypertonie und endotheliale Dysfunktion

In den meisten Hypertonie-Modellen in Tieren führt ein erhöhter Blutdruck zu einer Abnahme der endothelabhängigen Vasodilatation [13]. Auch bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie kommt es meist zu einer Einschränkung der Endothelfunktion [17, 26, 32] (Abb. 1). Diese trägt vermutlich zum erhöhten peripheren Widerstand und zu den Gefäßkomplikationen bei dieser Erkrankung bei [32].

Die verschiedenen Methoden zur Bestimmung der Endothelfunktion sind in Tab. 1 zusammengefasst [5].

Bei Patienten mit essenzieller Hypertonie findet sich eine reduzierte endothelabhängige Vasodilatation in der Unterarmzirkulation nach Stimulation mit z. B. Azetylcholin (ACh) [17, 29]. Die intrakoronare Gabe von ACh führt bei Gefäßen mit Endotheldysfunktion zu einer paradoxen Vasokonstriktion [21]. Dieser bei der arteriellen Hypertonie zu beobachtenden koronaren Vasokonstriktion kommt auch eine wichtige prognostische Bedeutung zu [21].

Allgemein werden als Ursache der gestörten Gefäßfunktion eine reduzierte Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) [12, 18] sowie vermehrt zirkulierende vasokonstriktive Substanzen [12], wie Endothelin-1 (ET-1) [31] oder Angiotensin II (A II) [2], angesehen (Abb. 2). Dabei können verschiedene Mechanismen für die reduzierte Verfügbarkeit von NO verantwortlich sein (Tab. 2).

Ein wesentlicher Faktor, der zur NO-Abnahme führen kann, ist der erhöhte oxidative Stress [11].

Bei Patienten mit Hypertonie kann eine Infusion der antioxidativ wirkenden Ascorbinsäure, einem Fänger freier Sauerstoffradikale, die endothelabhängige Vasodilatation in den Unterarm- [30] sowie in den Koronargefäßen verbessern [23]: Viele Antihypertensiva beeinflussen den oxidativen Stress und können so die Gefäßfunktion unabhängig von ihrem Blutdruck senkenden Effekt verbessern (Abb. 3).

Es gibt im Organismus verschiedenste endogene Quellen freier Radikale und somit von oxidativem Stress. So können z. B. Xanthinoxidase, Cy-

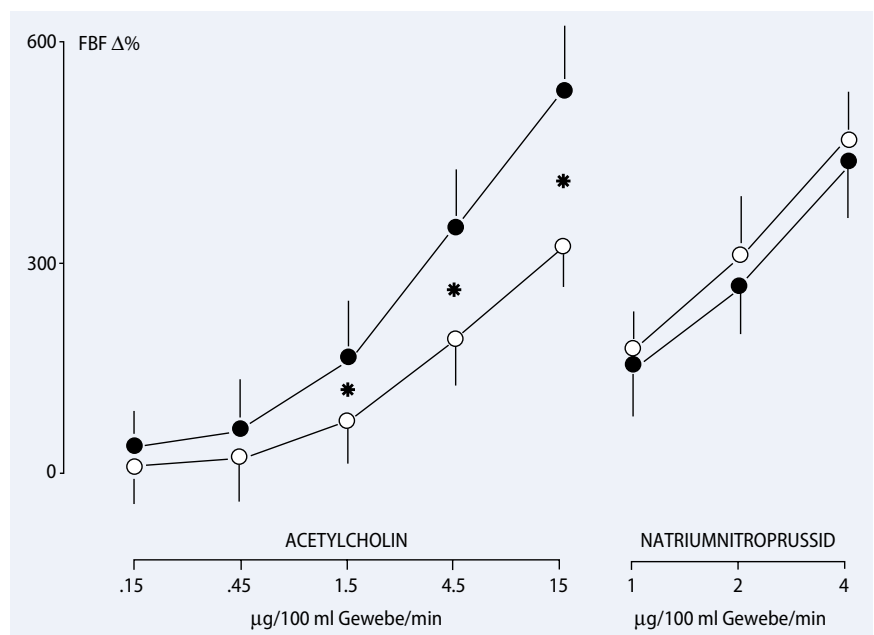


Abb. 1 ▲ Erhöhung des Vorderarmblutflusses (FBF) nach Infusion von Azetylcholin und Natriumnitroprussid bei Normotonikern (schwarzer Kreis, n=53) und Patienten mit arterieller Hypertonie (heller Kreis, n=57). (Mod. nach [26])

Hier steht eine Anzeige.



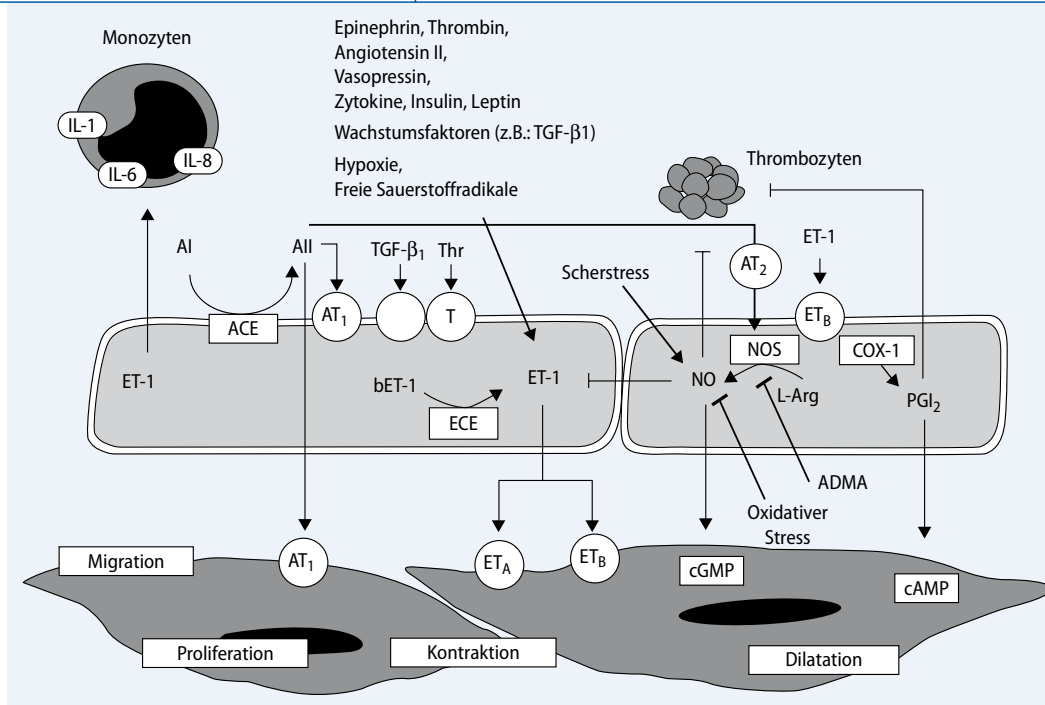


Abb. 2 Von Endothelzellen produzierte Vasoaktiva, ACE Angiotensin-converting-Enzym, AI Angiotensin I, AII Angiotensin II, AT₁ Angiotensinrezeptor 1, AT₂ Angiotensinrezeptor 2, ADMA asymmetrisches Dimethylarginin, bET-1 big Endothelin, COX-1 Cyclooxygenase, ECE Endothelin-converting-Enzym, ET Endothelin, ET_A Endothelinrezeptor A, ET_B Endothelinrezeptor B, IL Interleukin, L-Arg L-Arginin, NO Stickstoffmonoxid („nitric oxide“), NOS Stickstoffmonoxidsynthase, PGI₂ Prostazyklin, TGF-β1 „transforming growth factor-β1“, Thr Thrombin

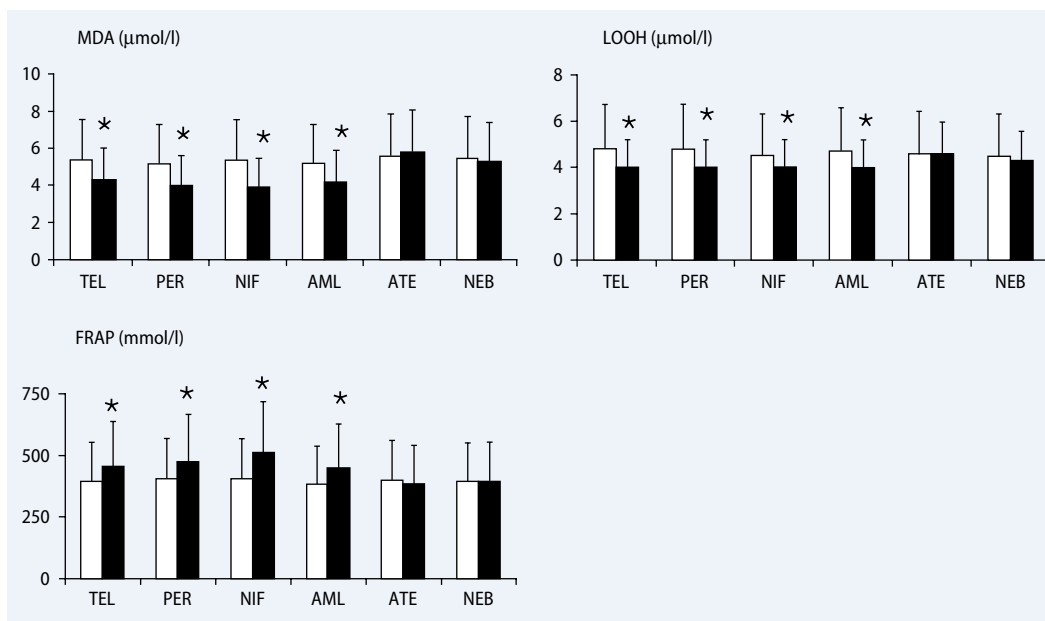


Abb. 3 Effekt verschiedener Antihypertensiva auf Parameter des oxidativen Stresses bei Patienten mit arterieller Hypertonie, AML Amlodipin, ATE Atenolol, FRAP „ferric reducing antioxidant power“, LOOH Plasmaperoxid, MDA Malondialdehyd, NEB Nebivolol, NIF Nifedipin, PER Perindopril, TEL Telmisartan. (Mod. nach [10])

cloxygenase und Nikotinamadenin-dinukleotid(-phosphat)[NAD(P)H]-abhängige Oxidasen freie Sauerstoffradikale produzieren, dies ist auch bei Tetrahydrobiopterin(BH₄)-Mangel der Fall. Unter diesen Enzymen spielt v. a. die Cyclooxygenase bei Patienten mit arterieller Hypertonie eine wichtige Rolle [27, 30].

Neben dem oxidativen Stress kann für die NO-Bioverfügbarkeit z. B. auch die Produktion von NG-Dimethyl-L-Arginin (ADMA), einem endogenen

Antagonisten der NO-Synthase, von Bedeutung sein. ADMA wirkt als kompetitiver Hemmer der NO-Synthase [16] (Abb. 2): Es reduziert die Bildung von NO im Gefäßendothel, indem es anstelle von L-Arginin an das Enzym bindet, jedoch nicht zu NO umgesetzt werden kann. Nahezu alle kardiovaskulären Risikofaktoren bewirken einen Anstieg der ADMA-Konzentration im Plasma. Es konnte gezeigt werden, dass erhöhte ADMA-Plasmaspie-

gel mit erhöhten Blutdruckwerten assoziiert sind [16].

Erhöhte ADMA-Plasmaspiegel sind mit erhöhten Blutdruckwerten assoziiert

Wie erwähnt, können auch potente Vaso-konstriktoren, wie ET-1 und Ang II, in die Pathogenese der Endotheldysfunktion involviert sein. Plasma ET-1 ist bei Hypertoniepatienten zwar nicht erhöht [22], dennoch kann eine reduzierte NO-Aktivität

Tab. 1 Invasive und nichtinvasive Diagnostik der Endothelfunktion gemäß internationalen Richtlinien. (Nach [5])

| | |
|--|--|
| Messung der Endothelfunktion in den Koronarien | Messung des Durchmessers oder des Blutflusses in den Koronarien vor und nach Provokation mit Azetylcholininfusion oder mittels eines gemischten Stimulus wie dem Cold-Pressor-Test |
| Messung der Endothelfunktion in der Unterarmzirkulation mit der venösen Okklusionsplethysmographie und Kannulation der A. brachialis | Lokale Infusion von Endothelagonisten zur Messung der Endothelfunktion (Azetylcholin, Serotonin, Bradykinin, Metacholin, L-Arginin, Substanz P, Isoproterenol) Lokale Infusion von verschiedenen Substanzen, um die Mechanismen der Endotheldysfunktion zu evaluieren (L-Arginin, L-N-Monomethyl-Arginin, Ouabain, Vitamin C, Kupfer-Zink-Superoxiddismutase, Oxipurinol, Indomethacin) |
| Nichtinvasive Messung der Endothelfunktion in der Unterarmzirkulation | Flussabhängige Vasodilatation (FMD; „flow-mediated dilation“) |
| Nichtinvasive Messung der Endothelfunktion in der Hautzirkulation | Laserdigitaldoppler mit Iontophorese von Agonisten (Azetylcholin) |
| Biochemische Marker der Endotheldysfunktion | ICAM-1 VCAM-1 E-Selektin P-Selektin sCD40L Interleukin-6 Interleukin-18 TNF α 8-Iso-PGF 2α Metalloproteinase Endothelin-1 |
| Genetische Marker | |

zu einer verstärkten ET-1-induzierten Vasokonstriktion führen [22, 31].

Ang II hat gegensätzliche Effekte auf die Endothelfunktion. Einerseits kann es via AT $_1$ -Rezeptoren zu einem Abbau von NO führen [20], andererseits verstärkt es via AT $_2$ -Rezeptoren die NO-Synthese [36] (■ **Abb. 2**).

Somit gibt es verschiedene Mechanismen, welche die gestörte Endothelfunktion bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie zu erklären vermögen.

Antihypertensive Medikamente und Endothelfunktion

Durch alleinige Blutdruckreduktion kann bei Patienten mit arterieller Hypertonie keine Verbesserung der Gefäßfunktion erreicht werden [9, 19]. Deshalb müssen Antihypertensiva, welche zu einer verbesserten Endothelfunktion führen, zusätzlich zu ihren Blutdruck senkenden Eigen-

schaften noch andere Auswirkungen auf die Gefäße haben.

Viele verschiedene Antihypertensiva führen in Tiermodellen zu einer Verbesserung der Endothelfunktion [34]. Diese Resultate sind allerdings nicht immer 1:1 auf den Menschen übertragbar. Dennoch gibt es eine Vielzahl von antihypertensiven Substanzen, welche die Gefäßfunktion auch beim Menschen, insbesondere beim Patienten mit einer arteriellen Hypertonie, durch unterschiedlichste Mechanismen beeinflussen können (■ **Tab. 3, 4**).

Kalziumantagonisten

Sie hemmen über spannungsabhängige (L-Typ) Kanäle den Einstrom von extrazellulärem Kalzium in die glatten Gefäßmuskulzellen und führen so zu einer Vasodilatation [35]. Sie haben kaum einen direkten Effekt auf das Gefäßendothel, da

Diabetologie 2007 · 3:430–438
DOI 10.1007/s11428-007-0169-4
© Springer Medizin Verlag 2007

I. Sudano · D. Périat · A.J. Flammer · G. Noll Einfluss antihypertensiver Medikamente auf die Endothelfunktion

Zusammenfassung

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie liegt eine Endotheldysfunktion vor. Eine reduzierte Verfügbarkeit von gefäßerweiterndem Stickstoffmonoxid (NO) sowie ein Überschuss an vasokonstriktiven Substanzen (z. B. Endothelin oder Angiotensin II) sind als Ursache der gestörten endothelabhängigen Vasodilatation anzusehen. Das Vorhandensein einer Endotheldysfunktion korreliert mit kardiovaskulären Ereignissen und hat auch prognostische Bedeutung. Die Reduktion des Blutdrucks per se ist nicht ausreichend, um die Endothelfunktion zu verbessern. Die verschiedenen Substanzklassen der Antihypertensiva beeinflussen die Gefäßfunktion in unterschiedlicher Art und Weise.

Schlüsselwörter

Endothel · Arterielle Hypertonie · Antihypertensiva · NO · Endothelin

Effect of antihypertensive drugs on endothelial function

Abstract

Essential hypertension is associated with reduced endothelium-dependent vasodilation, mainly due to reduced nitric oxide and an increase in vasoconstrictors such as endothelin-1 and angiotensin II. Endothelial dysfunction has been shown to be associated with an increased incidence of cardiovascular events and to have prognostic significance. The reduction of blood pressure per se is insufficient for improving endothelial function, and antihypertensive drugs show contrasting effects in terms of improvement or restoration of endothelial function.

Keywords

Endothelium · Arterial hypertension · Antihypertensives · Nitric oxide · Endothelin

Tab. 2 Mechanismen der Endotheldysfunktion bei Patienten mit arterieller Hypertonie

| | |
|--|---|
| Reduzierte Produktion von Vasodilatoren | NO |
| | PGI ₂ |
| | EDHF |
| Vermehrter NO-Abbau oder verminderte NO-Produktion | Oxidativer Stress (erhöhte Produktion der Sauerstoffradikale, reduzierte antioxidative Aktivität, Mangel an Radikalfängern) |
| | ADMA |
| Erhöhte Produktion und Aktivität von Vasokonstriktoren | ET-1 |
| | Ang II |
| | Gewisse Prostanoid |

ADMA asymmetrisches Dimethylarginin, Ang II Angiotensin II, EDHF „endothelial-derived hyperpolarizing factor“, ET-1 Endothelin-1, NO Stickstoffmonoxid („nitric oxide“), PGI₂ Prostazyklin

Tab. 3 Effekt verschiedener Antihypertensiva auf die Endothelfunktion: mögliche Mechanismen

| | | |
|--|---|--|
| Aktivierung der NO-Synthese (L-Arginin-NO-Weg) | Nebivolol | |
| | AT ₁ -Rezeptor-Antagonisten | |
| Direkter antioxidativer Effekt | Fänger freier Sauerstoffradikale | Carvedilol |
| | | Doxazosin (6- und 7-Hydroxy-Metaboliten) |
| | Verbesserung des zellulären Redoxstatus | Dihydropyridinkalziumantagonisten |
| | | Phenylalkylaminkalziumantagonisten |
| Antioxidativer Effekt durch Reduktion der Produktion freier Radikale | ACE-Hemmer | |
| | AT ₁ -Rezeptor-Antagonisten | |

ACE Angiotensin-converting-Enzym, AT₁ Angiotensinrezeptor Typ 1, NO Stickstoffmonoxid („nitric oxide“)

dessen Zellen keine L-Typ-Kalziumkanäle exprimieren.

➤ Dihydropyridinkalziumantagonisten können die Endothelfunktion verbessern

Trotzdem konnte für verschiedene Kalziumantagonisten eine Verbesserung der Endothelfunktion nachgewiesen werden (■ Tab. 4). Dieser günstige Effekt war jedoch auf die Dihydropyridine beschränkt, Nichtdihydropyridinkalziumantagonisten, wie Verapamil, zeigten keinen Einfluss (■ Tab. 4). In der Unterarmzirkulation unterstützen Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp durch Verminderung von oxidativem Stress die vasodilatatorische Wirkung von NO [28] und antagonisieren die durch intrazelluläres Kalzium vermittelte Kontraktionswirkung von ET-1 [25].

ACE-Hemmer

Die akute oder chronische Behandlung mit ihnen führt in der Mikro- und Makro-

zirkulation des Unterarms [10] und in der Koronarzirkulation [14] zu einer Verbesserung der Endothelfunktion (■ Tab. 4).

ACE-Hemmer verhindern sowohl die Bildung von Ang II aus Ang I als auch den Abbau von Bradykinin. Letzteres wird von Endothelzellen, möglicherweise als Antwort auf Scherkräfte, gebildet und steigert die Bildung von NO und Prostazyklin im Gefäßendothel. ACE-Hemmer führen vermutlich durch vermehrte örtliche NO- und Prostazyklinbildung zu einer gesteigerten Vasodilatation.

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten

Viele aber nicht alle können bei Patienten mit arterieller Hypertonie die Endothelfunktion verbessern (■ Tab. 4). Diese Effekte sind allerdings widersprüchlich. So vermag z. B. Losartan den oxidativen Stress bei Diabetespatienten mit einer Hypertonie zu vermindern und so die Gefäßfunktion nach 4 Wochen zu verbessern [6]. Candesartan bzw. Irbesartan reduzieren die endothelabhängige Vasokon-

striktion und verbessern die basale NO-Freisetzung [8]. Dagegen zeigten 6 Monate Therapie mit Losartan oder Telmisartan keine Effekte auf die Endothelfunktion (■ Tab. 4).

β-Blocker

Schiffrin et al. [22] zeigten, dass weder eine 1-jährige noch eine 3-jährige Behandlung mit Atenolol zu einer Veränderung der endothelabhängigen Vasodilatation führten (■ Tab. 4).

Die neueren β-Blocker wie Nebivolol und Carvedilol scheinen jedoch einen günstigeren Einfluss auf das Endothel auszuüben. Interessanterweise ist die Infusion von Nebivolol mit einer Zunahme der Endothelfunktion bei gesunden Probanden verbunden [4]. Bei Patienten mit Hypertonie führte nur die akute, nicht jedoch eine chronische Behandlung mit Nebivolol zu einer NO-vermittelten Vasodilatation (■ Tab. 4). Positive Daten gibt es auch für Carvedilol, einen selektiven β₁- und α₁-Rezeptor-Antagonisten mit starkem antioxidativem Effekt.

— Sowohl bei Diabetespatienten [1] als auch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit [15] konnte eine Verbesserung der Endothelfunktion durch Carvedilol festgestellt werden.

Bei Patienten mit isolierter Hypertonie fehlen jedoch vergleichbare Daten (■ Tab. 4).

Klinische Relevanz einer verbesserten Endothelfunktion bei arterieller Hypertonie

Hypertoniepatienten sind durch eine Endotheldysfunktion charakterisiert. Da diese bereits bei noch normotonen Nachkommen von Hypertoniepatienten demonstriert werden konnte und sie keine direkte Korrelation mit dem Blutdruck aufweist, scheint es sich um ein Primärphänomen zu handeln, welches durch eine Senkung des Blutdrucks nicht direkt beeinflusst werden kann [32].

Dennoch ist die Endotheldysfunktion bei Patienten mit einer arterieller Hypertonie u. E. klinisch relevant, zumal eine reduzierte Endothelfunktion auch mit

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 4 Effekt der Antihypertensiva auf die Endothelfunktion bei Patienten mit arterieller Hypertonie. (Mod. nach [24])

| Zitat nach [24] | Antihypertensiva | Dauer der Therapie | Verbesserung der Endothelfunktion |
|--|------------------------|-------------------------|--|
| <i>ACE-Hemmer</i> | | | |
| Hirooka et al. Hypertension 1992 | Captopril | Akut | Ja (ACh) |
| Creager et al. Hypertension 1992 | Captopril Enalapril | 7–8 Wochen | Nein (MCh) |
| Taddei et al. J Hypertens 1998 | Lisinopril | Akut 1 und 12 Monate | Nein (ACh) Ja (BK) Nein (ACh) Ja (BK) |
| Lyons et al. J Hypertens 1994 | Enalapril | 6 Wochen | Ja (LNMMA) |
| Millgard et al. J Hum Hypertens 1998 | Captopril | Akut 3 Monate | Ja (MCh) |
| Mancini et al. Circulation 1996 | Quinapril | 6 Monate | Ja (ACh) |
| Schiffrin et al. Am J Hypertens 1995 | Cilazapril | 1 und 2 Jahre | Ja (ACh) |
| Yavuz et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2003 | Enalapril | 6 Monate | Ja (FMD) |
| Ghiadoni et al. Hypertension 2003 | Perindopril | 6 Monate | Ja (FMD) |
| Souza-Barbosa et al. J Clin Hypertens 2006 | Quinapril | 12 Wochen | Ja (FMD) |
| Pasini et al. Am J Hypertension 2007 | Zofenapril | 8 Wochen | Ja (FMD) |
| <i>Ang-II-Antagonisten</i> | | | |
| Ghiadoni et al. Hypertension 2000 | Candesartan | 2 Monate 12 Monate | Nein (ACh) Ja ^a (ACh) |
| Bragulat et al. Br J Biomed Sci 2003 | Irbesartan | 6 Monate | Ja ^a (ACh) |
| Yavuz et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2003 | Losartan | 6 Monate | Nein (FMD) |
| Ghiadoni et al. Hypertension 2003 | Telmisartan | 6 Monate | Nein (FMD) |
| Souza-Barbosa et al. J Clin Hypertens 2006 | Irbesartan | 12 Wochen | Ja (FMD) |
| Flammer et al. J Hypertens 2007 | Losartan | 4 Wochen | Ja (FMD) |
| <i>β-Blocker</i> | | | |
| Schiffrin et al. J Hypertens 1996 | Atenolol | 2 Jahre | Nein (ACh) |
| Dawes et al. Br J Clin Pharmacol 1999 | Nebivolol | Akut | Ja (LNMMA) |
| Ghiadoni et al. Hypertension 2003 | Nebivolol Atenolol | 6 Monate | Nein (FMD) |
| <i>Kalziumantagonisten</i> | | | |
| Hirooka et al. Hypertension 1992 | Nifedipin | Akut | Nein (ACh) |
| Millgard et al. J Hum Hypertens 1998 | Nifedipin | Akut | Nein (MCh) |
| Schiffrin et al. J Hypertens 1996 | Nifedipin | 1 Jahr | Ja (ACh) |

einer erhöhten Intima-Media-Dicke der Karotiden, einem wichtigen Atherosklerosemarker [7], sowie mit Atherosklerose in den Koronarien [3] assoziiert ist. Überdies zeigte sie in mehreren Langzeitstudien eine Assoziation mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse [3].

Deshalb scheint eine antihypertensive Therapie, welche zusätzlich die Bioverfügbarkeit von NO erhöht und die Endothelfunktion verbessert, sinnvoll zu sein. Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass NO nicht nur ein entscheidender Mediator für die adäquate Funktion des Gefäßendothels per se ist, sondern auch eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der Gefäßintegrität und im Entgegenwirken des atherosklerotischen Prozesses spielt. So führt es nicht nur zur Vasodilatation, sondern auch zur reduzierten Plättchenaggregation und zur Hemmung der Proliferation und Migration glatter Muskelzellen, der Monozytenadhäsion und der Expression von Adhäsionsmolekülen [3] (■ **Abb. 2**).

Zu bedenken ist jedoch, dass die Gefäßfunktion in verschiedensten Gefäßen mit unterschiedlichen Methoden gemessen wird. Es ist bisher nicht geklärt, ob die klinische Relevanz der endothelialen Dysfunktion durch die Wahl des Gefäßbetts (große Arterien, Widerstandsgefäße) oder durch die verwendeten pharmakologischen oder physiologischen Stimuli (ACh, Metacholin, Bradykinin, Scherstress, Belastungstest, Cold-Pressor-Test usw.) beeinflusst wird.

► Ein Einfluss der medikamentös verbesserten Gefäßfunktion auf Morbidität und Mortalität wird angenommen

Insgesamt muss man festhalten, dass unabhängig von der Messmethode bisher bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie die Verbesserung der Endothelfunktion nicht mit einer besseren Prognose korreliert werden konnte, da diesbezüglich große, speziell für diese Fragestellung konzipierte Studien fehlen. Immerhin zeigten die beiden großen Studien ASCOT und LIFE, dass jene Medikamente welche für ihre Verbesserung der Endothelfunktion bekannt sind (Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer in der AS-

| Tab. 4 Fortsetzung | | | |
|---|---|---------------------------------|-----------------------------------|
| Zitat nach [24] | Antihypertensiva | Dauer der Therapie | Verbesserung der Endothelfunktion |
| Ghiadoni et al. Hypertension 2003 | Nifedipin | 6 Monate | Nein (FMD) |
| Taddei et al. Hypertension 1997 | Lacidipin | 2 und 8 Monate | Ja (ACh) |
| Lyons et al. J Hypertens 1994 | Amlodipin | 6 Wochen | Ja (LNMMA) |
| ENCORE Investigators Circulation 2003 | Nifedipin | 6 Monate | Ja (ACh) |
| Perticone et al. Cardiovasc Res 1999 | Isradipin | 2 und 6 Monate | Ja (ACh) |
| Ghiadoni et al. Hypertension 2003 | Amlodipin | 6 Monate | Nein (FMD) |
| Oshima et al. Hypertens Res 2005 | Efonidin | 4 Wochen | Ja (FMD) |
| | Nifedipin | | Nein (FMD) |
| Sudano et al. Hypertension 2007 | Nifedipin | 6 Monate | Ja (ACh) |
| Andere | | | |
| Panza et al. J Am Coll Cardiol 1993 | Diuretika Verapamil β-Blocker Clonidin α-Methyldopa | Chronisch vs. 2 Wochen-Wash-out | Nein (ACh) |
| Taddei et al. Hypertension 1994 | Kalium | Akut | Ja (ACh) |
| Souza-Barbosa et al. J Clin Hypertens 2006 | Hydrochlorothiazid | 12 Wochen | Ja (FMD) |
| ACE Angiotensin-converting-Enzym, ACh Azetylcholin, ANGII Angiotensin II, FMD „flow-mediated dilation“, LNMMA-L-N-Monomethylarginin, MCh Metacholin | | | |
| aDieser Effekt ging mit einer gesteigerten endothelunabhängigen Vasodilatation nach Natriumnitroprussidgabe einher | | | |

COT-Studie bzw. Ang-II-Rezeptor-Blocker in der LIFE-Studie) die kardiovaskulären Ereignisse trotz ähnlicher Blutdrucksenkung besser verhindern konnten als die Vergleichspräparate. Somit ist anzunehmen, dass eine medikamentös verbesserte Gefäßfunktion über eine Blutdrucksenkung hinaus auch einen gewissen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität dieser Patienten hat.

Fazit für die Praxis

Das Gefäßendothel bildet sowohl vaso-konstriktorisch als auch vasodilatatorisch wirksame Substanzen. Unter physiologischen Bedingungen ist das intakte Endothel nicht nur für die Regulierung der Gefäßfunktion mitverantwortlich, sondern hemmt auch die Thrombozytenaggregation und die Monozytenadhäsion sowie die Proliferation und Migration glatter Gefäßmuskelnzellen.

Patienten mit einer arteriellen Hypertonie sind durch eine Endotheldysfunktion charakterisiert. Sie trägt durch verminderte Vasodilatation möglicherweise zum erhöhten peripheren Widerstand und zu den Gefäßkomplikationen dieser Erkrankung bei. Sie korreliert mit kardiovaskulären Ereignissen und hat auch prognostische Bedeutung. Eine alleinige Blutdruckreduktion führt bei Patienten mit arterieller Hypertonie zu keiner Verbesserung der Gefäßfunktion. Gewisse Antihypertensiva wie Dihydropyridinkalziumantagonisten, ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten sowie die neueren β-Blocker beeinflussen die Endothelfunktion jedoch positiv. Deshalb scheinen speziell diese Medikamente zusätzlich zu ihrer Blutdruck senkenden Wirkung einen günstigen Effekt auf die Gefäße zu haben.

Korrespondenzadresse

Dr. I. Sudano



Kardiovaskuläres Zentrum,
Kardiologie,
Universitätsspital Zürich
8091 Zürich
Schweiz
isabella.sudano@usz.ch

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bank AJ, Kelly AS, Thelen AM et al. (2007) Effects of carvedilol versus metoprolol on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 20: 777–783
2. Brunner HR, Nussberger J, Waebler B (1993) Control of vascular tone by renin and angiotensin in cardiovascular disease. *Eur Heart J [Suppl I]* 14: 149–153
3. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J et al. (2005) Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 23: 233–246
4. Cockcroft JR, Chowienzyk PJ, Brett SE et al. (1995) Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 274: 1067–1071
5. Deanfield J, Donald A, Ferri C et al. (2005) Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 23: 7–17
6. Flammer AJ, Hermann F, Wiesli P et al. (2007) Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens* 25: 785–791
7. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A et al. (1998) Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. *Hypertension* 32: 25–32
8. Ghiadoni L, Virdis A, Magagna A et al. (2000) Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertension* 35: 501–506
9. Ghiadoni L, Huang Y, Magagna A et al. (2001) Effect of acute blood pressure reduction on endothelial function in the brachial artery of patients with essential hypertension. *J Hypertens* 19: 547–551
10. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D et al. (2003) Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 41: 1281–1286
11. John S, Schmieder RE (2000) Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences. *J Hypertens* 18: 363–374
12. Luscher TF (1992) Heterogeneity of endothelial dysfunction in hypertension. *Eur Heart J [Suppl D]* 13: 50–55
13. Luscher TF, Vanhoutte PM (1991) The endothelium: modulator of cardiovascular function. CRC Press, Boca Raton

Diabetische Nephropathie

Dialysepflichtige Niereninsuffizienz stellt eine große Belastung für die Betroffenen dar und wird am häufigsten durch diabetische Nephropathie ausgelöst. In der Springer-Fachzeitschrift „Der Nephrologe“, Ausgabe (05/2007) geben Experten einen aktuellen Überblick über Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der diabetischen Nephropathie. Das Themenheft beinhaltet Beiträge zu folgenden Themen:

- Nephropathie bei Diabetespatienten. Prävalenz in Deutschland
- Diabetes mellitus. Morphologische Veränderungen der Nieren
- Pathophysiologie der diabetischen Nephropathie
- Antihyperglykämische Therapie bei diabetischer Nephropathie
- Antihypertensive Therapie und diabetische Nephropathie
- Nierenersatztherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus
- Kombinierte Niere-Pankreas-Transplantation

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von EUR 31,- bei:

Springer Distribution Center
Kundenservice Zeitschriften
Haberstr. 7

69126 Heidelberg

Tel.: +49 6221-345-4303

Fax: +49 6221-345-4229

E-mail: SDC-journals@springer.com

www.DerNephrologe.de

14. Mancini GB, Henry GC, Macaya C et al. (1996) Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study [published erratum appears in Circulation 1996; 94: 1490]. Circulation 94: 258–265
15. Matsuda Y, Akita H, Terashima M et al. (2000) Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease. Am Heart J 140: 753–759
16. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP et al. (1999) Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. Circulation 99: 1141–1146
17. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE et al. (1990) Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. N Engl J Med 323: 22–27
18. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM et al. (1993) Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. Circulation 87: 1468–1474
19. Panza JA, Quyyumi AA, Callahan TS et al. (1993) Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. J Am Coll Cardiol 21: 1145–1151
20. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T et al. (1996) Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. J Clin Invest 97: 1916–1923
21. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM (2000) Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circulation 101: 1899–1906
22. Schiffrin EL (2005) Vascular endothelin in hypertension. Vascul Pharmacol 43: 19–29
23. Solzbach U, Hornig B, Jeserich M et al. (1997) Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. Circulation 96: 1513–1519
24. Spieker L, Flammer AJ, Luscher TF (2006) The vascular endothelium in hypertension. In: Moncada S, Higgs A (eds) Handbook of experimental pharmacology. Springer, Berlin Heidelberg New York
25. Sudano I, Virdis A, Taddei S et al. (2007) Chronic treatment with long-acting nifedipine reduces vasoconstriction to endothelin-1 in essential hypertension. Hypertension 49: 285–290
26. Taddei S, Virdis A, Mattei P et al. (1995) Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. Circulation 91: 1981–1987
27. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. (1997) Cyclooxygenase inhibition restores nitric oxide activity in essential hypertension. Hypertension 29: 274–279
28. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. (1997) Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. Hypertension 30: 1606–1612
29. Taddei S, Virdis A, Mattei P et al. (1997) Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans. Hypertension 29: 736–743
30. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. (1998) Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. Circulation 97: 2222–2229
31. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. (2000) Vascular effects of endothelin-1 in essential hypertension: relationship with cyclooxygenase-derived endothelium-dependent contracting factors and nitric oxide. J Cardiovasc Pharmacol [4 Suppl 2] 35: S37–40
32. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. (2000) Endothelial dysfunction in hypertension. J Nephrol 13: 205–210
33. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. (2005) Vasoconstriction to endogenous endothelin-1 is increased in the peripheral circulation of patients with essential hypertension. Circulation 100: 1680–1683
34. Tschudi MR, Criscione L, Novosel D et al. (1994) Antihypertensive therapy augments endothelium-dependent relaxations in coronary arteries of spontaneously hypertensive rats. Circulation 89: 2212–2218
35. Wenzel RR, Duthiers N, Noll G et al. (1996) Endothelin and calcium antagonists in the skin microcirculation of patients with coronary artery disease. Circulation 94: 316–322
36. Wiemer G, Scholkens BA, Wagner A et al. (1993) The possible role of angiotensin II subtype AT2 receptors in endothelial cells and isolated ischemic rat hearts. J Hypertens Suppl 11: S234–235
37. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 364: 937–952